



孙 强, 研究员, 博士生导师, 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心非人灵长类研究平台主任。系国家杰出青年科学基金获得者、科技部中青年科技创新领军人才, 并且荣获2018年谈家桢生命科学创新奖、2019年国务院政府特殊津贴、2020年药明康德生命化学研究奖-学者奖、2022年度上海市自然科学奖一等奖。同时是中国实验动物学会理事、灵长类实验动物专业委员会常务理事, 上海市实验动物学会理事、生物安全专业委员会委员。长期致力于实验动物管理和模式动物构建及相关技术的研发工作, 发表SCI论文22篇。自2004年起从事非人灵长类相关研究, 获得中国首批“试管食蟹猴”, 利用慢病毒转染和基因编辑技术先后构建了多种实验猴疾病动物模型, 建立了基于精巢异种移植和激素注射的实验猴成熟加速技术, 并在国际上首次得到体细胞克隆猴和胚胎干细胞高比例嵌合的食蟹猴。

中国实验猴产业的历史、现状、挑战与机遇

孙 强

(中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031)

[摘要] 实验动物在基础科学和临床医学研究中扮演着重要角色, 常用的非人灵长类实验动物恒河猴和食蟹猴因与人类高度相似, 长期以来备受关注。中国的非人灵长类实验动物产业经过半个多世纪的发展, 已从初期的无序扩张逐渐迈向标准化和精细化的成熟阶段。然而, 近年来全球生物医药研发势头迅猛, 导致对非人灵长类实验动物的需求急剧上升, 加之一些非人灵长类实验动物生产企业缺少长远考虑而致繁殖种群老化严重, 繁殖力急剧下降, 非人灵长类实验动物的供给缺口进一步扩大。在需求上升和供给下降的双重压力下, 非人灵长类实验动物的价格急剧上涨。虽然近年来随着生物医药产业周期性下调, 非人灵长类实验动物被需求的趋势有所放缓, 其价格已有较大回落, 但仍处于高位。同时, 在价格高企的大背景下, 非人灵长类实验动物产业内出现了种群繁殖能力退化加剧、微生物质量控制要求降低、遗传质量控制缺失和盲目投资建场等问题。本研究系统地回顾了中国非人灵长类实验动物(重点是实验猴)产业发展的历史与现状, 探讨了当前行业格局的成因, 以及面临的潜在挑战与机遇, 期望能为中国非人灵长类实验动物产业的未来发展提供一些参考和启示。

[关键词] 非人灵长类; 实验动物; 生物制剂; 实验猴产业

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)04-0343-14



History, Current Status, Challenges and Opportunities of Laboratory Monkey Industry in China

SUN Qiang

(Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Correspondence to: SUN Qiang (ORCID: 0000-0002-3359-9465), E-mail: qsun@ion.ac.cn

[ABSTRACT] Laboratory animals play a crucial role in foundational scientific research and clinical medicine. Non-human primates (NHP), particularly *Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*, have long been highly valued due to their close resemblance to humans. After more than half a century of development, China's NHP laboratory animal industry has gradually transitioned from its early stage of rapid and unregulated growth to a mature stage of standardization and refinement. However, there has

[基金项目] 国家重点研发计划“灵长类实验动物育种、繁育、SPF猴培育及资源保护研究”(2022YFF0710901); 中国工程科技发展战略海南研究院咨询研究项目“海南非人灵长类实验动物模型及实验动物学科发展战略研究”(21-HN-XZ-03); 中国科学院战略生物资源计划项目“中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心实验动物平台运行管理”(KFJ-BRP-005)

[作者简介] 孙 强(1973—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 辅助生殖与模式动物构建, 实验动物管理。E-mail: qsun@ion.ac.cn。ORCID: 0000-0002-3359-9465

been a dramatic surge in global biopharmaceutical research in recent years, leading to a sharp increase in demand for NHP laboratory animals. This surge, coupled with the lack of long-term strategic planning among breeding enterprises, has resulted in severe aging of breeding populations and a significant decline in reproductive capabilities, further widening the supply gap. Under the dual pressures of rising demand and declining supply, the prices of NHP laboratory animals have surged. Although the cyclical downturn in the biopharmaceutical industry in recent years has lowered the demand for NHP laboratory animals to some extent, leading to significant price drops, the prices remain high. At the same time, against the backdrop of high prices, issues such as the accelerating aging of breeding populations, the lower standards for microbial quality control, insufficient genetic quality control, and blind investment in facility construction have emerged within the NHP laboratory animal industry. This report provides a comprehensive review of the history and current status of China's NHP laboratory animal industry, with a focus on laboratory monkeys. It explores the factors shaping the current industry landscape and identifies potential challenges and opportunities facing the industry. It aims to offer insights and references for the future development of China's NHP laboratory animal industry.

[Key words] Non-human primate; Laboratory animals; Biological agents; Laboratory monkey industry

生物医学研究致力于解析生命健康以及疾病发生发展的生物学过程，这些研究获得的成果可以指导和应用于疾病预防、诊断和治疗等干预措施，提升人类和其他动物的福祉。生物医学研究成果和现代科技进步，不仅延长了人类的平均寿命，还为提高生命质量提供了保障。然而相较于人类健康面临的癌症、传染病以及衰老相关疾病等诸多威胁，生物医学研究的步伐仍显缓慢，缺乏合适的实验动物模型是造成这种状况的关键因素之一。基于伦理考量，多数研究不能直接在人体上进行。而现有的体外实验和计算机模拟等非动物模型尚无法完全再现需要综合多个器官和系统的生物学过程，难以充分证明预防或治疗方法的有效性和安全性。与此同时，大鼠、小鼠等实验动物模型由于缺乏与人类相近的解剖学、生理学、遗传学特征以及生物学过程，难以真实模拟和反映诸多人类疾病的发生发展进程，导致近90%的动物实验结果在向人类临床转化时以失败告终^[1]。这不仅是人力、物力和财力的浪费，也无谓地牺牲了大量的实验动物。

非人灵长类动物因与人类高度相似，能够更好地诠释人类疾病的诸多关键问题，被认为是再现人类状况的最理想的实验动物模型。然而，自2017年开始，全球范围内最常用的两种非人灵长类实验动物恒河猴 (*Macaca mulatta*) 和食蟹猴 (*Macaca fascicularis*) (本文统称为实验猴) 的价格不断飙升，到2021年，国内实验猴的单价甚至一度突破了20万元人民币，并出现了“一猴难求”的尴尬局面。在当下生物医药产业全链条投资势头下降的大背景下，虽然实验猴的价格有

所下行，但优质的实验猴价格仍在每只10万元人民币以上。如此畸高的价格严重阻碍着以非人灵长类实验动物为依托的医学研究进程。

那么，到底是什么原因导致了这种局面？价格畸高对实验猴的产能有哪些影响？实验猴的国际贸易、质量控制及未来行业发展趋势将如何变化？这些变化会给中国非人灵长类实验动物行业带来哪些挑战和机遇？本文将结合当前的行业形势，尝试对上述疑问做出解答。

1 中国实验猴行业现状及其成因

1.1 国内外实验猴行业发展趋势变化

20世纪70年代末，在实验猴（以恒河猴为主）的最大出口国印度实施非人灵长类动物出口禁令后，实验猴主要进口国（包括欧洲各国和美国）转而把目光投向了食蟹猴的原产地东南亚，并开始从越南、柬埔寨、菲律宾和印度尼西亚等国引进食蟹猴。同时，随着生物医学研究和药物临床前研究及测试需求不断增加，国际上对非人灵长类实验动物的需求也不断上升。在此大背景下，自1980年代起，中国建立了多个实验猴养殖基地，主要是由国家林业行政主管部门所属的野生动物救护中心或国有事业单位（如研究所或者中心）转制而来。这些养殖基地的繁殖种群主要是各省市林业部门审批、救助和罚没的野生恒河猴（国内），以及从越南、柬埔寨、老挝和印度尼西亚等东南亚国家走私或非法贩卖的食蟹猴。在早期，中国非灵长类动物养殖企业普遍存在实验动物质量差、技术力量薄

弱，以及将各种渠道获得的野外来源动物直接充当商品猴销售等乱象。为此，2004 年国家林业局发布了《关于加强实验用猴管理有关问题的通知》（林护发〔2004〕124 号），明确了实验猴养殖行业的规范化管理要求，主要包括：严格限制从野外捕捉恒河猴、打击食蟹猴走私和非法贩卖行为、实施实验猴销售限额管理制度等。同年，为广州蓝岛生物技术有限公司、广州市华珍生物科技有限公司、广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司和中国科学院昆明动物研究所等 10 家养殖单位分配了总数为 2 303 只恒河猴和 7 565 只食蟹猴的销售配额。这种配额制一直持续到 2013 年。2012 年恒河猴和食蟹猴的总配

额已经分别增长到 5 430 只和 33 095 只。配额制在一定程度上降低了以走私或野捕动物冒充商品猴销售的风险，因而也吸引了美国、欧盟、日本和韩国等主要的实验猴进口国开始从中国购买实验猴。其中，美国的进口量最大，同时也是国际上实验猴使用数量最多的国家，其实验猴使用数量超过了其他所有国家的总和。美国每年进口实验猴的数量从 1990 年代中期开始的不到 1 万只，逐渐增加到了 21 世纪初的近 3 万只。与此同时，到 21 世纪初，中国已经成为美国实验猴的主要供应国，2012 年中国实验猴占美国进口量的比例超过了 55%，2016 年更是达到了 65.5%（表 1）。

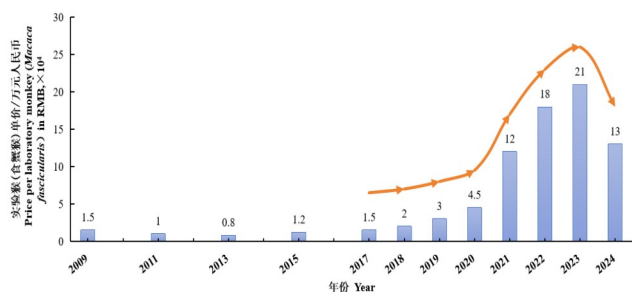
表 1 美国历年实验猴进口量与主要出口国占比
Table 1 Annual import volume of laboratory monkeys to the United States and share of major exporting countries

年份 Year	美国进口数/只 Total number of imports in the USA	主要出口国份额/只 (%) Share of major exporting countries <i>n</i> (%)					
		中国 China	柬埔寨 Cambodia	毛里求斯 Mauritius	越南 Vietnam	菲律宾 Philippines	印度尼西亚 Indonesia
2002	19 160	-	-	-	-	-	-
2003	18 650	-	-	-	-	-	-
2004	18 534	-	-	-	-	-	-
2005	26 070	-	-	-	-	-	-
2006	26 638	13 500 (50.7)	-	-	-	-	-
2007	25 899	15 053 (58.1)	-	-	-	-	-
2008	28 091	18 087 (64.4)	-	-	-	-	-
2009	22 098	13 158 (59.5)	-	-	-	-	-
2010	21 315	13 216 (62.0)	-	-	-	-	-
2011	18 078	12 574 (69.6)	-	-	-	-	-
2012	16 000	8 928 (55.8)	-	-	-	-	-
2013	20 133	10 902 (54.1)	2 390 (11.9)	2 693 (13.4)	1 920 (9.5)	0 (0)	0 (0)
2014	29 939	19 455 (65.0)	2 759 (9.2)	4 055 (13.5)	960 (3.2)	0 (0)	0 (0)
2015	20 616	12 829 (62.2)	705 (3.4)	3 957 (19.2)	1 396 (6.8)	0 (0)	0 (0)
2016	30 330	19 856 (65.5)	3 770 (12.4)	4 187 (13.8)	480 (1.6)	0 (0)	0 (0)
2017	23 348	14 249 (61.0)	2 768 (11.6)	4 096 (17.5)	480 (2.1)	0 (0)	0 (0)
2018	30 317	19 044 (62.8)	6 081 (20.1)	2 313 (7.6)	600 (2.0)	0 (0)	0 (0)
2019	32 725	15 887 (48.5)	10 631 (32.5)	3 725 (11.4)	720 (2.2)	350 (1.1)	0 (0)
2020	27 429	360 (1.3)	17 820 (65.0)	6 507 (23.7)	600 (2.2)	350 (1.3)	0 (0)
2021	32 276	0 (0)	18 568 (57.5)	9 931 (30.8)	1 900 (5.9)	705 (2.2)	120 (0.4)
2022	29 667	0 (0)	17 992 (60.6)	6 929 (23.4)	2 372 (8.0)	362 (1.2)	1 110 (3.7)
2023	17 042	0 (0)	189 (1.1)	9 868 (58.0)	3 782 (22.2)	1 049 (6.2)	1 402 (8.2)

注：2002—2012 年数据来自国际灵长类动物保护协会 (www.ippl.org)，2013—2023 年数据来自美国疾病控制与预防中心 (www.cdc.gov)。目前，能找到最早的美国进口实验猴年度数量信息是从 2002 年开始，其中 2005 年前从中国的进口情况没有记录。据估计，1995—2004 年美国共进口实验猴 136 116 只，其中 45 031 只来自中国 (占比 33.1%)。

Note: Data from 2002 to 2012 were sourced from the International Primate Protection League (www.ippl.org), and data from 2013 to 2023 were obtained from the Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov). The earliest available data on the annual number of laboratory monkeys imported by the United States dated back to 2002, with no records of imports from China before 2005. From 1995 to 2004, the United States imported a total of 136 116 laboratory monkeys, of which 45 031 (33.1%) were from China.

自2004年的“林护发〔2004〕124号文”出台以来,无论是申请从国内野外捕捉恒河猴,还是从东南亚国家进口食蟹猴,都变得困难起来。在2019年批准进口前,国内最近的一批进口食蟹猴案例发生在2012年,由海南新正源实验猴养殖场申请办理。此后数年,再无食蟹猴作为种源被获批引进。到2012年,中国实验猴养殖企业的基本格局已经定型,也是繁殖种群数量较高的一年。同年,受2008年国际金融危机的影响,实验猴主要使用国——美国的进口食蟹猴数量在经历连续4年下跌后,达到2004年以来的最低谷,仅约16 000只,其中从中国进口约8 900只。而彼时国内实验猴的使用数量远无法消耗剩余的产能,这让养殖企业焦头烂额,并不断压缩繁殖种群数量,通过减少配种和繁育,人为降低实验猴出生率。同时,实验猴的销售价格也创下新低,到2013年时国内实验猴成交单价仅为几千元。但这一情况很快就随着全球经济的回暖而改善,实验猴的价格在经历了2013年的谷底后开始逐渐上调,并在2018年开始呈现出快速上涨的趋势,最终在2022年实验猴单价突破了20万元人民币(图1)。那么,是什么因素促成了近几年实验猴价格不断飙升呢?



注: 2024年数据为当年上半年的实验猴价格。

Note: Data for 2024 represent the price of laboratory monkeys in the first half of the year.

图1 2009—2024年中国实验猴单价走势图

Figure 1 Trend of unit price of laboratory monkeys in China from 2009 to 2024

1.2 生物制品和药物研发势头迅猛导致食蟹猴需求猛增

除了基础科学研究需求以外,非人灵长类实验动物,尤其是食蟹猴,主要被用于各种候选药物的临床前评价工作。候选药物在成为新药前需要进行药物吸收、分布、代谢、排泄、药效和毒性评价等临床前研究,以证明其有效性和安全性。目前,大多数临床前

研究都是采用一种啮齿类动物和一种非啮齿类动物(包括犬、兔、猪和猴)来完成在体的动物评价实验。以单克隆抗体和细胞因子为代表的生物大分子候选药物(生物制品)研发也不例外。然而,并非所有的实验动物都能够对特定生物制品产生相应的生物学反应。以单克隆抗体为例,其候选药物临床前研究所选取的动物必须是能够表达候选抗体药物靶向表位,且可以表现出与人类生物学反应相似的物种。此外,生物制品本身具有较强的免疫原性,很可能在实验动物中引起免疫反应,导致产生抗药抗体而无法用其继续进行临床前研究,因此往往需要选用与人类具有相似分子靶标和信号转导途径的动物作为临床前研究用实验动物。其中一些特殊药物只有在非人灵长类动物上开展实验才能得到有价值的参考数据。

例如,某人源化单克隆抗体候选药在前期研究中发现,能够高特异性地结合 β 淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta$ protein, $\text{A}\beta$)寡聚体,而与 $\text{A}\beta$ 的其他构象(如原纤维或单体)不结合或低结合。这种对 $\text{A}\beta$ 寡聚体的高选择性预期能提高阿尔茨海默病的疗效并减少不良反应。随后的体内实验也证实,这一 $\text{A}\beta$ 单克隆抗体候选药能够使阿尔茨海默病的淀粉样前体蛋白($\text{amyloid precursor protein}$, APP)转基因小鼠模型的突触功能正常化,改善其认知功能,并在为期4周的 APP 小鼠给药研究中未观察到不良反应。然而,在进一步的食蟹猴药代动力学研究中,科学家发现虽然单次低剂量给药后未观察到不良反应,但在13周的重复给药后实验组出现了严重的不良反应,且在低剂量给药组中都观察到了血小板减少、血栓形成、神经元丢失和脑微出血等现象,而高剂量组则在第一次给药时就引起了急性输液反应,并导致动物死亡^[2]。又如,具有血小板反应蛋白基序的解整合素和金属蛋白酶家族成员(α disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) -5 是一种聚集蛋白聚糖酶,可降解关节软骨聚集蛋白中的聚糖成分,是治疗骨关节炎的一个潜在靶点。人源化抗 $\text{ADAMTS}-5$ 单克隆抗体可以选择性抑制小鼠、大鼠和食蟹猴中的 $\text{ADAMTS}-5$ 活性。然而使用食蟹猴和大鼠进行的非临床毒理学研究发现,只有食蟹猴中观察到了平均动脉压升高和心电图波形异常,大鼠中则没能检测到类似变化^[2]。

上述案例充分说明,诸如单克隆抗体等生物大分子药物研发的临床前动物实验中,最有用的信息往往来自非人灵长类实验动物的评估结果。不仅如此,由

于物种间差异明显，很多生物大分子药物在非人灵长类之外的实验动物中甚至不会引起交叉反应，这导致临床前实验无法用这些动物来实施。2019年，一项针对39个单克隆抗体药物在实验动物中产生交叉反应的报告显示：恒河猴与单克隆药物的交叉反应最高，达到了100%，食蟹猴达到了82%，二者均高于狨猴的67%、兔的17%、犬的11%、小鼠的7%和大鼠的

0%^[2]。最近一篇综述回顾了9个在研单克隆抗体药物的安全性评价进程，其中有6个无法使用啮齿类动物进行安全性评价，另外3个与啮齿类动物有交叉反应的单克隆抗体也无法全面评估人类的所有临床症状（表2）^[3]。这说明进化上与人类亲缘关系更近的非人灵长类实验动物在生物制品临床前研究中具有不可替代的地位。

表2 抗体药物研发的临床前实验动物选择
Table 2 Selection of preclinical laboratory animals for antibody drug development

编号 Number	靶点 Target	交叉反应 Cross reaction		临床症状 Clinical symptoms	安全性评价反应 Safety evaluation response	
		啮齿类 Rodent	灵长类 Primate		啮齿类 Rodent	灵长类 Primate
Bio1	GM-CSFR α	有	有	肺泡蛋白沉积症	无	有
Bio2	DLL4	有	有	肺动脉内膜空泡	无	有
Bio3	TGF β 1	有	有	皮肤肿瘤	无	有
Bio4	Unknown	无	有	肝毒性, 眶周肿胀	NA	有
Bio5	Cytokine	无	有	生殖毒性	NA	有
Bio6	CD40	无	有	血栓, 心肌梗死	NA	有
Bio7	FGF19	无	有	干扰胆酸代谢	NA	有
Bio8	Unknown	无	有	免疫毒性	NA	有
Bio9	JAK/STAT	无	有	胸腺萎缩	NA	有

注：NA，因无交叉反应而无法实施临床前安全性评价；本表数据引自文献 [3]。
Note: NA indicates that the preclinical safety evaluation cannot be conducted due to the absence of cross reaction. The data in this table were referenced from literature [3].

近10年来生物制品及药物研究领域的发展势头迅猛，其中抗体药物经过30余年的发展，已经成为全球医药市场的重要组成部分。美、日、欧等国家或地区均认同生物制品将是21世纪药物研发中最有前景的领域。生物制品的市场规模和销售占比不断扩大，从2017年药物市场表现来看，全球十大最畅销药物中除2个小分子药物以外，另外8个都是大分子生物制品（6个抗体药物和2个融合蛋白）。全球医药市场需求的不断增长也带动了生物制品和药物的研发热潮。以美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准的单克隆抗体药物为例，2013年以前基本保持平均每年2~3个新药的趋势，但从2014年开始批准的数量以三年翻一番的速度增长；2018年批准了17个单克隆抗体新药，占FDA当年所批上市新药总数的28.8%（17/59）；其后的3年，生物制品及其相关药物占比基本稳定在28%左右，但到2022年其占比达到了37.8%（14/37），2023年占比更是上升到49.1%（27/55）（表3）。若将无法最终进入临床的前期候选药也纳入统计，那么全球范围内估计每年在临床前阶段的生物制

品不下数百种，这一现状极大地增加了非人灵长类实验动物在候选药物临床前研究中的使用数量，进而促成了食蟹猴需求的井喷式增长和价格的居高不下。

与欧美等国相比，中国在生物制品的研发上也不甘示弱，甚至有后来居上的势头。特别是2015年，在药监改革、海外人才回流以及肿瘤免疫治疗药物研发热潮的大背景下，国内的生物制品研发呈现出了爆发式增长。2013年以来，抗体候选药的临床申报项目呈逐年递增的趋势，且势头迅猛，到2020年，生物制品的临床申报数已突破三位数。这也导致国内新药研发的临床前研究中，非人灵长类实验动物的使用数量急剧上升。根据苏州西山生物技术有限公司的不完全统计，2017年国内主要使用单位的实验猴用量为18 140只，而到2019年这一数字已经增长为28 026只，涨幅达54.5%。这个数量已经几乎等同于甚至超过了平均每年出口美国的实验猴数量。

1.3 繁育种群老化导致实验猴产能下降

临床前实验最常用和使用数量最多的实验猴是食蟹猴，而在基础研究中则较多使用恒河猴。分类学上，

表3 近10年美国食品药品监督管理局批准上市的新药和生物制剂数量汇总

Table 3 Summary of number of new drugs and biological agents approved by U.S. Food and Drug Administration in the last 10 years

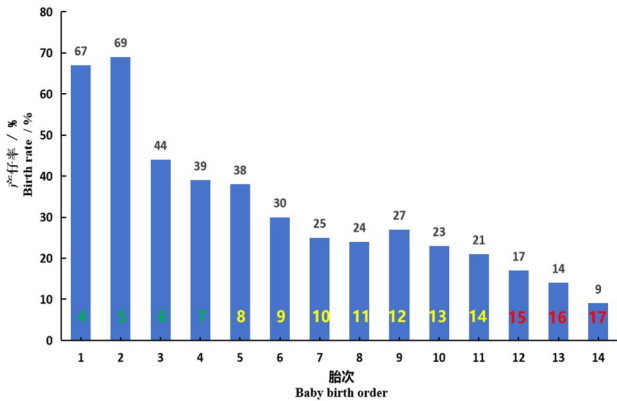
年度 Year	上市新药总数/个 Total number of new drugs	生物制剂数量及占比 Biological agents <i>n</i> (%)
2013	27	1 (3.7)
2014	41	6 (14.6)
2015	45	9 (20.0)
2016	22	6 (27.3)
2017	46	11 (23.9)
2018	59	17 (28.8)
2019	48	11 (22.9)
2020	53	15 (28.3)
2021	50	14 (28.0)
2022	37	14 (37.8)
2023	55	27 (49.1)

注：数据来源于美国食品药品监督管理局官网 (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-drug-approvals-fda>)。

Note: Data were obtained from the official website of the U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-drug-approvals-fda>).

二者都属于猕猴属 (*Macaca*)。在生殖生理上,二者与人类同属于有月经的单胎生殖动物。随着年龄的增长,雌性个体的繁殖能力逐年下降,并在其卵巢原始卵泡消耗殆尽后进入绝经期,从而丧失继续生育的能力。雌性食蟹猴在4岁左右时开始性成熟,其繁殖寿命大概可以维持13~16年,多数母猴在17~20岁后进入绝经期^[4]。由于目前食蟹猴的养殖数量和使用数量均远超恒河猴,因此在下文中将主要介绍食蟹猴的养殖和繁育情况。一份来自毛里求斯的食蟹猴大群繁育研究相关记录显示:在怀首胎和次胎(4~7岁)时,食蟹猴的产仔率最高,接近70%;之后从第3胎开始下降至44%,并在第12胎时(约15岁)下降到不足20%,第14胎时(约17岁)下降到不足10%^[4](图2)。笔者团队在研究中采用一雄对多雌的比例(公母比1:8)对食蟹猴进行小规模繁育,结果显示与文献相似的仔猴出生率(具体数据尚未发表)。这说明,实验猴养殖企业所采用的一雄配多雌繁育模式中,其产仔率主要受种群内繁殖母猴的年龄影响,如果繁殖种群内的母猴多数为年轻个体,则其年繁殖率可呈现较高水平(约50%~70%)。

显而易见,任何繁殖种群都会随着年龄增长,繁殖率呈现下降状态,直至无生育能力。理想的繁殖种群应该是每年都有刚进入性成熟的母猴补充,及时淘



注：横坐标轴上方的彩色数字代表不同胎次的平均年龄分布,数据引自文献^[4]。

Note: The colored numbers above the horizontal axis represent the average age distribution of different birth orders. The data were referenced from literature^[4].

图2 食蟹猴繁殖能力随年龄的变化趋势
Figure 2 Changes in reproductive capacity of *Macaca fascicularis* with age

汰掉绝经和无生育能力的母猴,进而保持各个年龄段个体数均匀分布。然而,平均4年的性成熟时间,加上各半年的妊娠期和哺乳期,以及出生的实验猴通常要到2~3岁才可以用于动物实验。这意味着食蟹猴从离乳(6个月龄)算起,到生产出可被用于实验的商品猴所需时间长达6~7年之久。如此长的生产周期,且在每只10万元人民币以上的现实情况下,很少有养殖企业愿意将离乳后的可售商品猴留下来用于补充和更新繁殖种群,多数企业选择“有猴即售”的策略。毕竟留种要冒着未来数年内价格有可能下跌,以及动物出现生病或死亡等风险。同时,业内还普遍存有从自然栖息地国家引种补充实验猴种源的期望(后会详细论述这个问题)。以上种种因素综合起来的结果就是,养殖企业不留种或少留种。这一现状使得实验猴的繁殖种群总体处于逐年老化的尴尬境地,最终将导致中国食蟹猴整体繁育生产能力逐年下降。

上述预测绝非危言耸听。2021年,中国实验灵长类养殖开发协会针对国内26家中等规模以上猴场进行了问卷调查,统计了截至2020年底各养殖企业的动物存栏情况和繁殖种群信息。调查结果显示,这26家猴场的食蟹猴总存栏数约18万只,其中繁殖母猴有69 304只;但繁殖母猴中,8岁以上有39 386只,占比达56.8%。到2023年,中国实验灵长类养殖开发协会再次开展了问卷调查。新的统计结果显示:繁殖母猴总数减少了近3 000多只,从接近7万只减少到了

66 355 只。更令人担心的是,繁殖种群中8岁以上母猴占比已经上升到了80.0% (53 042 只)。繁殖种群数量减少的部分原因极大可能是各猴场的老龄猴个体被淘汰,即便如此,8岁以上个体所占比例仍然增长了23%,这说明各养殖场几乎没有补充新的年轻母猴资源进入繁殖种群。上述事实充分说明:虽然中国食蟹猴已经实现了规模化养殖,但其真正产能正在随着繁殖种群的不断老化而逐年下降。

在市场需求旺盛和供给能力衰退的双重压力下,各大CRO医药研发公司通过收购实验猴养殖场来满足自身的临床前试验所需。例如,药明康德收购了广州春盛生物科技发展有限公司、广西防城港常春生物技术开发有限公司和海南灵长实验动物开发有限公司;太仓昭衍收购了云南英茂生物科技发展有限公司和广西玮美生物科技有限公司;康龙化成(北京)新药技术有限公司收购了中科灵瑞(湛江)生物技术有限公司(现更名为安凯翼博)和肇庆创药生物科技有限公司;江苏鼎泰药物研究(集团)股份有限公司则收购了昆明亚灵生物科技有限公司等。CRO公司的收购进一步压缩了市场上可自由流通的实验猴数量。在上述多重因素的叠加下,中国实验猴价格从2018年开始进入了飙升的轨道。

2 开放进口对中国实验猴产业的影响预测

为了缓解食蟹猴的巨大供需矛盾,业界期望国家开放已暂停十多年之久的食蟹猴进口管控政策,希望通过从东南亚各国(自然栖息地)引进食蟹猴来解决或缓解这一问题。那么,开放进口就真的能解决问题吗?从东南亚引进食蟹猴,即使不考虑同样飞涨的价格因素,其存量有多少,其质量如何,也都是无法回避的问题。以往业界很少关注和提及这两点,以为只要放开进口就可以让食蟹猴供需矛盾迎刃而解。然而,现实情况是不是真的如此乐观呢?接下来,笔者将对自然栖息地食蟹猴的生存状态以及引进这些食蟹猴的潜在隐患进行系统性梳理。

2.1 自然栖息地的食蟹猴生存状态

食蟹猴是除人类和恒河猴外分布最为广泛的非人灵长类动物,主要生活在东南亚各国的河流、海滩、岛屿和水源丰富的森林中。此外,与猕猴属中的其他亚种如峨眉藏酋猴(藏酋猴指名亚种)、黄山短尾猴(藏酋猴黄山亚种)和藏酋猴贵州亚种等类似,食蟹猴在东南亚各国也与人类建立了较亲近的共生关系,因为人类的投喂而广泛栖息在自然保护区的道路或水源

周围和一些城市的郊区及寺庙等处。

由于缺少科学精细的“(食蟹)猴口”普查,目前关于东南亚各国食蟹猴的总量尚没有确切数据。最近一次针对东南亚全域的食蟹猴数量估算是由杰克·福登(Jack Fooden)于1995年完成的,该估算主要依据33个博物馆的2 049个食蟹猴生物样和相关文献,以及对泰国和印度尼西亚部分地区食蟹猴自然种群的观察数据,他认为当时东南亚各国的食蟹猴总量在300万只左右^[5]。现今看来,这显然不是一个科学严谨的数据收集和“猴口”普查方式,但在此之后仍没有对东南亚全域食蟹猴数量开展过精准的“猴口”普查。

笔者整理了一些局部地区的“猴口”普查数据(相关信息汇总见表4),从中可以初步观察到以下3个主要特点:(1)在同一地区,普查时间越近,食蟹猴的密度越低,说明食蟹猴的“猴口”密度在不断下降。其中,印度尼西亚的苏门答腊地区的食蟹猴密度下降最为显著,从1995年的143.4只/km²,下降为2009年的9.9只/km²^[6]。(2)人口密度越大的地区,“猴口”密度越小,最典型的代表是新加坡,其猴口密度最低,仅有6.86只/km²^[7]。这说明人类活动,尤其是经济发展,严重压缩了野生食蟹猴的生存空间。(3)有食物投喂地区的食蟹猴密度远高于无食物投喂地区。以2019年针对印度尼西亚爪哇岛内一个250 km²的自然保护区——巴鲁兰国家森林公园内食蟹猴种群开展的普查结果为例,在有食物投喂的道路、景点周围,食蟹猴密度高达1 449只/km²,而在无食物投喂的地区其密度仅为41.4只/km²^[6],提示投喂区的食蟹猴密度是无投喂区的35倍。

上述“猴口”分布特点说明,由于食物投喂、寺庙祭祀及建立了与人类共存的生活习性等原因,大量的食蟹猴集中栖息或出没于人类视野范围内,而在真正远离人群的食蟹猴栖息地内其种群数量和个体数则要少得多,甚至可能为零。因此,东南亚地区的食蟹猴数量异常丰富可能只是一种因食物投喂而集中分布的假象。2014年发表的一份马来西亚半岛“猴口”普查数据也基本验证了这种猜测,该研究对80个地点的食蟹猴数量进行了调查统计,结果显示马来西亚全岛约有食蟹猴12.7万只,但其中8.84万只(69.6%)分布在与人类生活密切相关的城市郊区、农田和油棕种植园^[8]。

事实上食蟹猴在东南亚的生存面临着无数威胁,包括栖息地丧失和退化,人类的伐木、采矿、水产养殖和农业种植、水电开发、城市扩张等,还包括对人

表4 东南亚食蟹猴普查数据汇总

Table 4 Summary of census data on *Macaca irus* in Southeast Asia

地区 Area	食物投喂 Food feeding status	个体数/km ² Number per km ²	普查年份 Census year	备注 Note
整个东南亚 Whole Southeast Asia	无	55.0	1995	Jack Fooden 依据博物馆内生物样本和泰国及印度尼西亚的部分地区现场普查估算 ^[6]
新加坡 Singapore	半投喂	6.9	2015	新加坡全岛92个种群普查数据 ^[7]
印度尼西亚巴厘岛 Bali, Indonesia	有	5 850.0	1989	主要普查了寺庙附近的猴子 ^[6]
	有	555.0	2014	大范围多种群普查数据 ^[6]
	无	70.0		
	无	143.4	1995	Jack Fooden 依据博物馆内生物样本及现场普查估算 ^[6]
越南 Vietnam	无	9.9	2009	苏门答腊中西部地区普查数据 ^[6]
	有	67.0	2004	越南红树林区域普查 ^[6]
印度尼西亚爪哇岛 Java, Indonesia	无	55.0	1995	Jack Fooden 依据博物馆内生物样本及现场普查估算 ^[6]
	无	41.4	2019	250 km ² 的巴鲁兰国家森林公园(自然保护区)普查数据 ^[6]
	有	1 449.0		

类食物的依赖，与人类的冲突、狩猎和偷猎，种群遗传污染和疾病传播，以及被扑杀后作为传统医学药材利用等问题。食蟹猴最喜欢的栖息地是海滨的红树林以及河岸和沼泽森林，受东南亚各国人口和经济增长所带来的城市和农业生产扩张，以及近年来全球变暖的影响，食蟹猴的栖息地在过去数十年一直处于不断丧失和退化的状态。根据2007年联合国环境规划署的一份报告预测，到2022年，印度尼西亚苏门答腊和婆罗洲多达98%的食蟹猴核心森林栖息地可能会因为油棕种植、高级木材生产和森林农田化而被毁坏，这些都会极大地压缩食蟹猴的野外生存空间。此外，自1960年代开始，野生食蟹猴就不间断地被捕捉，以用于生物医学研究和药物临床前实验测试，同时还面临着因宠物贸易兴起而被抓捕及消费、与人类发生冲突而被捕猎或杀害等境况。尤其在价格畸高的背景下，食蟹猴非法交易活动愈发频繁。这些原因都导致了野外食蟹猴的种群数量急剧减少。2008年，一项针对柬埔寨境内一处食蟹猴适宜栖息地的调查发现，在某些地区已经找不到食蟹猴（局部灭绝）^[9]。因此，2021年初食蟹猴被国际自然保护联盟列入了易危物种红色清单^[9]，2022年国际自然保护联盟又进一步将其升级到濒危物种红色清单^[10]，距离濒危仅一步之遥。

2.2 自然栖息地国家的食蟹猴养殖状况

自新冠疫情暴发以来，中国林业部门暂停了非人灵长类实验动物的进口和出口审批，美国因此失去了60%以上的食蟹猴进口供应。在此形势下，美国的主要实验猴使用和进口公司如Charles River和Labcorp开

始将目光投向东南亚，不仅很快解决了其食蟹猴的进口来源问题，还通过签订长期合同的方式要求东南亚的规模化食蟹猴养殖企业对他们进行独家供应。在合同履行期间，美国公司会对东南亚猴场的基础设施建设、运营管理以及动物质量控制提出具体且明确的要求，并定期进行现场检查和审核，同时提供帮助和技术支持，进而提高猴场的管理水平和动物质量。这也是美国公司早年在中国猴场初创时期执行的策略。毫无疑问，这是一种双赢的合作模式。这种模式不仅让欧美客户获得了稳定的动物来源，也让实验猴养殖企业无需担心销路；而且，欧美客户对实验猴养殖企业的建设提供很大扶持，为养殖企业的长期发展奠定了良好的基础。中国现有动物质量最稳定的几家实验猴养殖企业几乎无一例外都是依靠这种模式发展和成熟起来的。

据统计，2019—2022年，美国从东南亚进口了超过6.8万只食蟹猴。而2018年，这一数量还只有约6 000只。按照平均40%的年出栏率计算，销售6 000只食蟹猴需要有约1.5万只繁殖母猴存栏。但在短短4年后，2022年柬埔寨的食蟹猴出口数量已经达到了2.3万只，这至少需要近6万只的繁殖母猴。考虑到食蟹猴的性成熟时间是4年，除非企业有超前的预见能力，否则不可能在这么短时间内通过繁育留种得到如此规模的繁殖母猴种群。因此可以推断，其中相当部分食蟹猴并非来自人工繁育，而是从野外捕捉获得。2022年11月，两名柬埔寨官员和6名食蟹猴贸易相关人员就因走私野生动物而被美国司法部逮捕^[11]。2023

年3月,全球最大的实验动物供应商 Charles River 公司因从柬埔寨买入野生食蟹猴而受到美国司法部调查^[12]。这些事件也从侧面印证了上述猜测。在这样的背景下,即使中国开放食蟹猴的进口渠道,究竟有多少合法来源且质量合格的动物资源也将是一个巨大的问号。

2.3 价格高企下的实验猴质量问题

符合市场需求的实验猴至少要求排除结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)、猴D型逆转录病毒 (simian retrovirus type D, SRV)、猕猴疱疹病毒I型即B病毒 (B virus, BV)、猴T细胞白血病病毒 (simian T-lymphotropic virus, STLV) 和猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 这5种病原微生物,这类实验猴通常被称为五阴猴 (即MTB、SRV、STLV、SIV 和 BV 阴性猴)。其中, MTB 可同时感染人和动物^[13], 引起严重的人兽共患病。BV 虽然对实验猴的健康状况影响不大, 但人感染后有极高的致死及致残率。2021年, 中国出现了首例实验猴兽医因感染 BV 而死亡的报道^[14]。而另外3种病原体不仅严重影响动物健康 (比如, SRV 感染可导致免疫抑制、贫血和腹泻等), 而且还会对实验结果产生干扰^[15]。

国家标准《实验动物 微生物、寄生虫学等级及监测》(GB 14922—2022) 规定, SPF 级实验猴必须是以五阴猴为繁殖种群得到的子代。携带一种或多种上述病原体的实验猴通常被称为阳性猴。尽管近年来国内实验猴生产企业的管理水平和相关资金投入都有了很大提升, 但目前能够真正开展全面系统的 SPF 级猴培育的实验猴生产企业仍非常有限。已知国内仅有少数几家企业拥有五阴猴繁殖种群, 并生产和出售 SPF 级子代个体。绝大多数养殖企业的繁殖种群可能都是用阳性猴进行繁育生产, 然后通过对离乳子代进行病原或抗体筛查, 获得可以出售的五阴猴。由于阳性猴的存在, 种群中病原微生物无法得到根除, 这不仅影响动物的健康和福利, 还会导致合格动物的产出率下降。此外, 近年来高企的实验猴价格也促使一些不法分子铤而走险, 野外捕捉和走私的猴通过各种渠道进入中国, 导致中国实验猴质量严重滑坡。近年来国内就已报道过多起非人灵长类动物走私和非法捕猎的事件^[16]。野捕后经过简单筛选的食蟹猴通常携带诸如 MTB (多以潜伏感染的形式存在)、BV、SRV、疟原虫、副黏病毒等多种威胁动物和人类健康的病原微生物。尽管东南亚的部分大型实验猴养殖场具备一定的

微生物质量筛查手段, 但总体而言与中国的质量检测机构相比还有很大差距。而通过在引进动物前从国内派遣兽医和专业技术人员到现场对动物质量进行检测, 也往往会受到当地猴场及检测机构的硬件条件限制, 无法完全满足食蟹猴微生物质量控制的需求。

从1997年开始, 世界卫生组织每年都会对全球 MTB 感染病例和分布情况做详细汇总。2019年报告显示: 全球有约四分之一的人口感染 MTB, 2021年有160万人死于结核病; 印度、中国和印度尼西亚排在全球 MTB 感染国家的前3位, 分别占全球病例的27%、9%和8%。而结核病高发的中国和东南亚地区恰好是恒河猴与食蟹猴的主产地或原产地, 这提示结核病与野生猴之间可能存在一定的联系。正如前文所述, 野外食蟹猴的主要生存空间与人类有广泛的交集, 因此可以合理推测, 来源于人结核病高发地区的食蟹猴也更容易感染 MTB。2023年泰国的一份报告显示, 经研究人员检测的几乎所有野外食蟹猴群都携带 MTB^[17]。这一结论为上述推测提供了切实证据。

2019年, 中国曾短暂开放食蟹猴进口。当时国内多个实验猴生产企业利用此契机从东南亚引进了数批食蟹猴, 总量接近1万只。之后这些动物被分散到了国内数家养殖场, 随之而来的是多家养殖企业的 MTB 检出率显著攀升。这期间甚至还发生了个别单位引进的动物在隔离期就因出现了大量的 MTB 阳性个体而被安乐死的情况。例如, 某企业2019年从越南引进的1000只食蟹猴, 仅仅因结核病暴发就安乐死了其中的600多只。根据苏州西山生物技术有限公司统计, 2020年该公司接收的动物样本中 MTB 检出率高达18%, 是历年平均检出率的3~6倍。21世纪初国内大量进口东南亚食蟹猴后, 也曾遭遇了引进动物大量发病死亡或因质量不合格而被安乐死的问题。当猴价偏低时, 各养殖企业尚可以接受这样的损失, 而如今实验猴价格 (包括从国外引种的价格) 高企时, 又有多少企业可以承受安乐死带来的经济损失? 同时, 大量非人工繁育动物的引进, 还会增加其他不在常规监测范围内的传染性输入的风险, 其中典型的例子就是犬瘟热。该疾病在东南亚地区的野生动物中广泛流行^[18]。中国在2006—2009年间就暴发过多起犬瘟热病毒感染导致的实验猴大量死亡事件, 仅广西某一个猴场就有一万多只动物发病, 感染猴死亡率高达25%~60%^[19-20]。2019年食蟹猴进口短暂放开后, 当年底就有一家企业发生了犬瘟热疫情, 并在动物流通过程中将感染动物

运输到其他地区,造成了小规模扩散。所幸这次疫情发生时及时查明了病因,并第一时间采取针对性防控措施,控制了疫情蔓延的态势。尽管如此,仍然有至少数百只动物死亡。

此外,走私和盲目进口极大可能来自野外捕获的食蟹猴还会带来潜在的遗传污染风险。食蟹猴包括9个亚种,自然分布于整个东南亚。少量食蟹猴在17世纪被欧洲殖民者带到了毛里求斯,并在当地建立了栖息地。东南亚多为岛屿国家,这为不同栖息地食蟹猴种群间的独立进化提供了条件,导致不同地区不同来源的亚种间存在着广泛的遗传差异,这种差异甚至体现在外观上,出现了体长、尾长和毛色上的不同。不仅如此,在泰国北部的食蟹猴和恒河猴栖息地交叉处,还存在着因二者杂交出现遗传污染的问题。2017年有研究者通过DNA基因分型分析中国10个不同食蟹猴繁殖场的400只食蟹猴的遗传组成,结果显示所有被调查的种群均表现出高水平的遗传异质性。其中最值得注意的是,这些样本中含有恒河猴基因的比例平均值约为17%,最低为5.4%,最高为47.8%,甚至有3只食蟹猴的基因中包含了超过45%的恒河猴基因^[21],这一数值已经非常接近杂交一代理论上50%的比例。而在野外食蟹猴群体中,虽然也存在与恒河猴杂交导致恒河猴基因组引入的情况,但经过多个世代自然回交稀释,食蟹猴中所含恒河猴基因的比例已经不到0.1%。圈养食蟹猴和野生食蟹猴之间迥异的恒河猴基因比例,说明中国企业的食蟹猴中一些杂交可能是近期发生的,并且在相应的食蟹猴种群内进行了回交。遗传组成上的不同显然会对食蟹猴的生物学功能产生广泛影响^[22]。虽然目前已经有多种先进且应用广泛的遗传检测和追踪技术,但这些技术在实验猴种群上的应用仍然很少。因此,关于实验猴种群在遗传组成上的差异仍然是一个有待揭开的盲盒。此外,如果引进的动物中有非人工繁殖来源的,还会存在因违背全球野生动物资源保护公约而受到国际舆论指责的风险。

以上种种实例无不表明,食蟹猴原产地东南亚的食蟹猴资源在可用数量和质量上都存在一定问题。并且美国实验动物公司已经先一步占据了其现有的大部分人工繁育食蟹猴资源。如果中国开放进口毫无疑问会出现所购动物更多来自野外捕捉或从被美国进口商淘汰的动物中挑选的情况。因此,开放食蟹猴进口能在多大程度上解决中国食蟹猴繁殖种群老化的问题尚且存疑,但其存在的微生物质量问题和被动走私等安全风险却是毋庸置疑的。

3 中国实验猴行业未来发展所面临的挑战和机遇

3.1 实验猴行业面临的挑战

经过30多年的发展,中国非人灵长类实验动物产业已经颇具规模,并且建立了相对完善的实验动物兽医和管理体系,以及微生物检测和模型构建技术体系,目前,形成了十余家规模化(繁殖种群在2000只母猴以上)的食蟹猴养殖企业,但这些企业长期以来所生产的实验猴(以食蟹猴为主)主要为了出口(以美国为主)。受新冠疫情影响,2020年开始国家暂停了实验猴出口,以美国为主的实验猴使用方也逐渐将目光投向食蟹猴的自然栖息地东南亚各国。虽然出口暂停了,但过去几年高企的价格让实验猴养殖企业得到了短暂的高额利润回报,这也促使众多资本和地方政府把目光投向了实验猴,各地新启动了多处新的实验猴养殖设施建设项目。然而,投资建厂时动力十足,后续的人才储备和科技投入却严重不足,甚至完全缺失。很多投资人更看重目前处于高位的实验猴价格所带来的暴利,却缺少对非人灵长类动物养殖、种群培育、育种和模型构建及相关服务的长远规划,对科学管理的认知和了解也明显不足。这种投资的盲目性和短视行为存在很大隐患,一旦生物学投资泡沫破裂后,国内的市场需求将很难消耗掉过剩的实验猴份额。无法出口使得国内的实验猴养殖企业失去了原有的稳定客户,新的潜在客户又存在很大的不确定性。因此,盲目的设施扩建对未来实验猴行业的影响仍未可知。

另外,如前文分析,高企的猴价导致了实验猴繁殖种群更新几乎处于停滞状态,繁殖种群逐年老化。到2022年底,中国实验猴养殖场的食蟹猴繁殖种群中8岁以上母猴的占比已经达到了80%。这一事实说明,中国现有实验猴的生产能力极低,个别养殖企业的理论年出栏率甚至都不足20%。繁殖种群老化是中国非人灵长类实验动物行业面临的最大挑战。假若养殖企业继续秉持有猴就卖,不更新繁殖种群的做法,那么预估在未来2~3年内,中国的自养食蟹猴真实产能很有可能会跌到1万只/年以下。繁殖种群更新停滞的后果严重,反映出我国非人灵长类实验动物养殖行业的部分从业人员和投资人只重眼前利益、没有长远规划的弊端。

除了繁殖种群更新停滞的问题,实验猴价格上涨也会导致部分客户开始退而求其次,接受以往不能接受的病毒阳性猴,这又反过来促使猴场在一定程度上

放松了对动物质量的控制。个别猴场在某些项目的年度普查中有意无意放宽判断标准,例如以往对结核菌素皮肤试验结果呈阳性的动物一律行安乐死处理,如今则会“刀下留猴”,过段时间再测试看是否转阴。殊不知这种“不舍得”实际上增加了传染性疾病扩散的风险。那些通过非法手段(如走私)入境的食蟹猴往往没有经过严格检疫就进入猴场或使用单位,难以避免地会将多种已知和未知的传染性疾病扩散到现有猴群中。因此,在实验猴价格居高不下的情况下,短期利益驱使下的管理放松以及非法渠道的猴源增加将会不可避免地导致实验猴的微生物质量下降,这是影响中国非人灵长类实验动物养殖业健康发展的又一挑战。

从根本上说,养殖企业对动物质量的控制程度取决于买方的重视程度,但在卖方掌握话语权的情境中,就有了可回旋的余地。长远来看,这对养殖企业的发展绝非益事。回顾中国实验猴养殖行业的发展历程,之所以在过去20年中能超越食蟹猴原产地,成为世界范围内的主要供应国,就是得益于中国养殖企业的科学管理和对动物质量的严格控制,进而以优质动物获得市场竞争的优势。在生物医学投资泡沫逐渐被挤掉,实验猴价格快速回落的当下,养殖企业管理者更应该不忘来时路,坚持科学养殖,重视质量,才能为企业带来长远的可持续发展。

3.2 实验猴行业的发展机遇

现代科学发展以来,实验动物包括非人灵长类动物为推进科技进步尤其是生物医学发展作出了巨大贡献。在可以预见的未来,至少在还没有找到可以完全替代动物实验的疾病模型之前,非人灵长类实验动物还将继续为人类生存质量和寿命的进一步提高保驾护航。因此,随着生物医学的飞速发展,非人灵长类实验动物除了在传统的疫苗研发、药物临床前评价等方面发挥作用,还可以在神经科学和神经退行性疾病、突发传染性疾病、肿瘤、生殖、衰老和慢性炎症疾病等研究,以及脑机接口、基因和细胞治疗、生物制品安全性评价等方面发挥其独特的优势。

从国内发展基础来看,中国非人灵长类实验动物产业已经具备了一定的科技、经济和社会基础。从未来前景看,生物医药、人工智能等产业正是下一个风口的重点行业,关系着未来全人类的健康和发展,而中国在这些领域正处于起步或萌芽阶段。非人灵长类实验动物在解剖结构、行为方式、免疫系统等方面与人类相似,这一特性奠定了其在相关科学研究中的关键地位。同时这些新兴产业的发展也为实验猴行业带

来了全新的发展机遇。

例如,在神经科学研究领域,许多监测和操纵大脑结构及过程的方法都是侵入性的,此类研究很少能在健康的人类志愿者身上开展。虽然人体功能成像可以用于分析正常和患病的大脑,但从人类成像中获得的信息还需要通过实验动物成像进行更为深入的补充和扩展研究,探索产生成像信号的真实神经活动。已知调控人类正常运动、认知和情感功能的很多关键脑区和连接在啮齿类动物中不存在,却存在于非人灵长类动物。因此,利用非人灵长类动物模型,再结合基因编辑和体细胞克隆技术,将为脑认知和脑疾病研究提供前所未有的机会。

再如,当人类无法使用自己的肢体时,脑机接口可以通过假肢让人类与环境互动。脑机接口工作的原理是将大脑中的信号直接通过外接传感装置转化为控制和移动假肢的指令。这一研究领域为受伤的退伍军人或因脑卒中而脑损伤的瘫痪患者带来了新的生机。神经科学、计算机处理和机器人技术相结合,促进了“脑机接口”的发展。非人灵长类和人类具有相似的大脑解剖结构和运动控制中枢,因此在实验猴上进行的实验可以在概念和技术上推动“脑机接口”的发展,发挥至关重要的作用。

另外,随着人类生存环境的变化及全球变暖趋势的加剧,类似埃博拉、禽流感、冠状病毒和耐药性结核菌感染的突发传染性疾病时刻都有发生的可能。而非人灵长类动物正是进行疫苗研发和有效疗法临床前评价不可或缺的动物模型。为了应对有可能突发的传染性疾病大流行以及时下仍没有得到完全控制的传染性疾

病,满足对动物模型系统的需求,非人灵长类实验动物资源储备必不可少。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的一份最新报告已经建议,在美国现有的全球最大、最全面完善的非人灵长类实验动物储备及设施基础上,应进一步扩展国家灵长类中心的规模,将生物医药研发临床前评价最常用的食蟹猴作为国家战略资源储备,并逐渐实现本土化繁育和生产^[23]。

实验猴作为有月经周期、单胎生殖的实验动物,能够很好地模拟诸如生殖衰老、排卵失败、卵母细胞成熟和着床失败以及妇科疾病和感染等导致的不孕不育,进而为解决女性生殖问题提供帮助。慢性炎症是导致年龄相关疾病的主要因素,获得性免疫系统会随着年龄增长而退化,但衰老对特定免疫细胞的影响及其在炎症中的作用仍未被完全解析。非人灵长类动物

对理解这些过程是如何发生非常重要的, 它们对人类的一些基础性疾病, 如自发性动脉硬化、肥胖、胰岛素抵抗和相关代谢并发症同样易感。此外, 一些癌症也会在衰老的非人灵长类动物中自发产生, 并且在发病率、危险因素和转移等方面与人类癌症非常相似。在非人灵长类动物身上可以开展严格控制环境、活动、饮食和药物暴露的纵向评估和研究, 但在人类身上都是无法实现的。

非人灵长类动物还为了解人类健康和疾病相关基因序列的功能和进化相关性提供了机会。使用灵长类动物模型不仅可以研究单基因突变疾病, 还可以研究复杂的多基因突变疾病以及影响基因表达的表现遗传调控。这将为使用基因疗法治疗目前尚无法治愈且严重威胁病患生存和健康的人类遗传性疾病提供巨大帮助。如前文已经介绍, 以单克隆抗体为代表的有明确靶标的生物制品类药物已经成为当下新药研发的主流, 并表现出了强大的治疗潜能, 代表了新药研发的现在和未来发展方向。考虑到进化上的保守性, 这些靶标分子可能仅在其他灵长类动物中才能表现出预期的药理活性。与此同时, 靶标分子药物的临床前安全性评价同样离不开非人灵长类实验动物。

4 总结与展望

非人灵长类实验动物显然对与健康相关的几乎全部生物学发展都至关重要, 更是医药研发临床前评价的最佳和最后保障。非人灵长类实验动物资源的储备、开发和应用关乎全民健康福祉, 同时也关乎生物医药产业的未来。新冠疫情大流行期间实验猴出现短缺, 而且近几年生物医药研发大量使用实验猴导致其价格高企而供应不足, 这些都充分说明了将非人灵长类实验动物作为战略资源进行储备的重要性。早在20世纪60年代, 美国就通过设立国家灵长类资源中心的方式将非人灵长类实验动物作为战略资源储备起来, 时至今日, 不仅拥有NIH直接支持下的7个灵长类资源中心, 还依托不同科研机构建立了7个灵长类资源保护和研究机构。相应地, 当下中国已经有较好的非人灵长类动物养殖基础设施条件, 也初步建立了五阴猴种群培育的管理体系和相应的检查技术, 同时, 在基于基因编辑和体细胞克隆技术的非人灵长类模式动物构建上处于国际领先地位, 那么制定中国的非人灵长类实验动物战略资源储备计划也应提上日程。

另一方面, 在生物医药行业飞速发展、初期泡沫被逐渐挤出的大背景下, 如何抓住机遇提高实验猴产

能, 提升实验猴整体质量, 应是从业人员需要思考的问题。通过技术筛查、人工繁育等手段建立真正的五阴猴繁育种群, 并在此基础上进一步清除犬瘟热、麻疹等严重威胁动物生命和健康的病原体, 以及泡沫病毒、腺病毒和巨细胞病毒等潜在干扰实验结果的病原微生物, 以得到更高品质的实验猴, 将会是中国非人灵长类实验动物行业健康发展的一个重要方向。除此之外, 充分利用中国在非人灵长类动物基因编辑和体细胞克隆领域的技术优势^[24-26], 前瞻性地构建具有更大应用潜能的肿瘤、代谢等特定疾病动物模型, 并利用加速繁殖、辅助生殖技术快速建立一定数量规模的模型猴种群^[27-29], 也将使中国非人灵长类实验动物研究领域迅速占领精细化的疾病动物模型高地, 进而为中国生物医药产业的快速和跳跃式发展带来契机。

最后, 除了传统的恒河猴和食蟹猴实验动物资源外, 还应重视新品种和新品系的实验猴培育工作, 例如中国特有非人灵长类动物资源如猕猴海南亚种的实验动物化^[30], 建立具有中国自主知识产权的非人灵长类实验动物品种和品系。需要注意的是, 我们正处于一个技术革新、产业革新的大变革时代, 生物医药行业的发展日新月异, 依托于此的实验猴行业未来发展仍有许多“无人区”要闯, 如何全方位地建设和利用实验猴资源, 是对政府、科研人员和相关从业人员的综合考验。无论如何, 只有通过权衡伦理、科技等多方因素, 调节各方资源, 加强引导和培养, 才能为中国的实验猴行业发展创造健康空间, 使之更好地支撑生物医学研究, 造福人类。

致谢: 首先, 感谢中国实验灵长类养殖开发协会张玉超秘书长和李秦教授提供了前后两次国内非人灵长类养殖企业的动物存栏和年龄分布信息, 让本报告在实验猴(尤其是使用占比最高的食蟹猴)的动态分析上有了参考数据。其次, 感谢苏州西山生物技术有限公司时长军博士和郭连香女士提供了近年来非人灵长类实验动物微生物质量检出数据, 以及东南亚当地非人灵长类养殖企业概况的调研信息, 使本报告在文献基础上另有了一个能反映真实状况且是第一现场见证的信息源。此外, 感谢中山大学伍乘风博士后在本项目组考察海南南湾猴岛和内伶仃岛时提供了猕猴海南亚种的野外状况信息; 感谢南湾猴岛旅游公司张杰总经理为在南湾现场考察猕猴海南亚种提供的支持; 感谢中国科学院深圳先进技术研究院路中华博士联系和协调并一起登陆内伶仃岛考察; 感谢深圳海事局郭子华处长和深圳先进技术研究院邓春山、张晓迪老师一起到内伶仃岛考察。同时也要感谢海南金港生物技术股份有限公司、海南新正源生物科技有限公司、海南省中崙生物科技有限公司、广西玮美生物科技有限公司、云南英茂生物科技有限公司、广西防城港常春生物技术开发有限公司、药明康

德等公司非人灵长类相关工作人员的沟通和交流。还感谢海南大学岳峰老师和刘萌萌老师及其团队在整个调研过程中方方面面的照应和付出。感谢参加2023年6月29日海南陵水研讨会的贺争鸣、谭树义、刘光亮、和占龙、吕龙宝、王志强、张泉和王宏等专家的指导。最后更要感谢本团队成员王立娜、李春杨、陆勇、路雅莉、王燕、聂艳红和卞新彦等通过不同渠道收集和整理信息,以及在报告形成过程中的辛苦付出。感谢许宁和张俊彦在成稿过程中对文本的修改以及针对内容提出的建设性意见和建议。

[利益声明 Declaration of Interest]

作者声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] GARNER J P. The significance of meaning: why do over 90% of behavioral neuroscience results fail to translate to humans, and what can we do to fix it?[J]. ILAR J, 2014, 55(3): 438-456. DOI: 10.1093/ilar/ilu047.
- [2] IWASAKI K, UNO Y, UTOH M, et al. Importance of cynomolgus monkeys in development of monoclonal antibody drugs[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2019, 34(1):55-63. DOI: 10.1016/j.dmpk.2018.02.003.
- [3] BRENNAN F R, CAVAGNARO J, MCKEEVER K, et al. Safety testing of monoclonal antibodies in non-human Primates: case studies highlighting their impact on human risk assessment[J]. mAbs, 2018, 10(1):1-17. DOI: 10.1080/19420862.2017.1389364.
- [4] NAIKEN S, GRIFFITHS M A, EDOUARD L, et al. Factors influencing reproduction in captive-bred cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) from Mauritius[J]. Am J Primatol, 2015, 77(12):1290-1298. DOI: 10.1002/ajp.22482.
- [5] FOODEN J. Systematic review of Southeast Asian longtail macaques, *Macaca fascicularis* (Raffles, [1821]) [J]. Fieldiana Zoology, 1995, 81:1-206. DOI: 10.5962/bhl.title.3456.
- [6] HANSEN M F, NAWANGSARI V A, VAN BEEST F M, et al. Estimating densities and spatial distribution of a commensal primate species, the long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*) [J]. Conserv Sci And Prac, 2019, 1(9): e88. DOI: 10.1111/csp2.88.
- [7] RILEY C M, JAYASRI S L, GUMERT M D. Results of a nationwide census of the long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*) population of Singapore[J]. Raffles Bull Zool, 2015, 63:503-515.
- [8] KARUPPANNAN K, SAABAN S, MUSTAPA A R, et al. Population status of Long-Tailed Macaque (*Macaca fascicularis*) in Peninsular Malaysia[J]. Primatology, 2014, 3(1): 1-4. DOI:10.4172/2167-6801.1000118.
- [9] HANSEN M F, GILL M, NAWANGSARI V A, et al. Conservation of long-tailed macaques: Implications of the updated IUCN status and the covid-19 pandemic[J]. Primate Conservation, 2021, 35:1-11.
- [10] HANSEN M F, ANG A, TRINH T, et al. *Macaca fascicularis*. The IUCN Red List of Threatened Species 2022: e.T12551A199563077[EB/OL]. (2022-03-07) [2024-07-15]. <https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2022-1.RLTS.T12551A199563077.en>.
- [11] U.S. Attorney's Office, Southern District of Florid. Cambodian officials and Six co-conspirators indicted for taking part in Primate smuggling scheme[EB/OL]. (2022-11-16) [2024-07-15]. <https://www.justice.gov/usao-sdfl/pr/cambodian-officials-and-six-co-conspirators-indicted-taking-part-primate-smuggling-0>.
- [12] TRUITT, B. Federal monkey smuggling investigation now involves Wilmington's Charles River Labs[EB/OL]. (2023-02-22) [2024-07-15]. <https://www.cbsnews.com/boston/news/charles-river-labs-monkeys-subpoena/>.
- [13] WARIT S, BILLAMAS P, MAKHAO N, et al. Detection of tuberculosis in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) using a supplementary Monkey Interferon Gamma Releasing Assay (mIGRA) [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16759. DOI: 10.1038/s41598-020-73655-3.
- [14] WANG W L, QI W J, LIU J Y, et al. First human infection case of monkey B virus identified in China, 2021[J]. China CDC Wkly, 2021, 3(29):632-633. DOI: 10.46234/ccdcw2021.154.
- [15] XU L B, YANG Y P, LI Y D, et al. Characterizing the pathogenicity and immunogenicity of Simian retrovirus subtype 8 (SRV-8) using SRV-8-infected *Cynomolgus* monkeys[J]. Viruses, 2023, 15(7):1538. DOI: 10.3390/v15071538.
- [16] 杨雪. 围绕一只猴子的竞争[N/OL]. 新京报, 2021-09-09 [2024-07-15]. <https://www.bjnews.com.cn/detail/163111532114807.html>.
- YANG X. Competition around a monkey[N/OL]. The Beijing News, 2021-09-09[2024-07-15]. <https://www.bjnews.com.cn/detail/163111532114807.html>.
- [17] MEESAWAT S, WARIT S, HAMADA Y, et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* complex among wild *Rhesus* macaques and 2 subspecies of long-tailed macaques, Thailand, 2018–2022[J]. Emerg Infect Dis, 2023, 29(3):551-560. DOI: 10.3201/eid2903.221486.
- [18] TRUONG Q L, DUC H M, ANH T N, et al. Isolation and genetic characterization of canine distemper virus in domestic dogs from central and northern provinces in Vietnam[J]. Res Vet Sci, 2022, 153:105-114. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.10.027.
- [19] SUN Z Z, LI A X, YE H H, et al. Natural infection with canine distemper virus in hand-feeding *Rhesus* monkeys in China[J]. Vet Microbiol, 2010, 141(3-4): 374-378. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.09.024.
- [20] QIU W. Canine distemper outbreak in *Rhesus* monkeys, China [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(8): 1541-1543. DOI: 10.3201/eid1708.101153.
- [21] ZHANG X J, MENG Y H, HOUGHTON P, et al. Ancestry, *Plasmodium cynomolgi* prevalence and rhesus macaque admixture in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) bred for export in Chinese breeding farms[J]. J Med Primatol, 2017, 46(2):31-41. DOI: 10.1111/jmp.12256.
- [22] ARNDT T, MEINDEL M, CLARKE J, et al. Comparison of routine hematology, coagulation, and clinical chemistry parameters of *Cynomolgus macaques* of Mauritius origin with *Cynomolgus macaques* of Cambodia, China, and Vietnam origin[J]. Toxicol Pathol, 2022, 50(5): 591-606. DOI:

- 10.1177/0192623221089843.
- [23] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division on Earth and Life Studies; Health and Medicine Division; et al. Nonhuman primate models in biomedical research: state of the science and future needs[R]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2023. DOI: 10.17226/26857.
- [24] LIU Z, CAI Y J, WANG Y, et al. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer[J]. Cell, 2018, 172(4):881-887, e7. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.020.
- [25] LIU Z, CAI Y J, LIAO Z D, et al. Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer[J]. Natl Sci Rev, 2019, 6(1):101-108. DOI: 10.1093/nsr/nwz003.
- [26] LIAO Z D, ZHANG J X, SUN S Y, et al. Reprogramming mechanism dissection and trophoblast replacement application in monkey somatic cell nuclear transfer[J]. Nat Commun, 2024, 15:5. DOI: 10.1038/s41467-023-43985-7.
- [27] SUN Q, DONG J, YANG W T, et al. Efficient reproduction of cynomolgus monkey using pronuclear embryo transfer technique[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(35):12956-12960. DOI: 10.1073/pnas.0805639105.
- [28] LIU Z, NIE Y H, ZHANG C C, et al. Generation of macaques with sperm derived from juvenile monkey testicular xenografts[J]. Cell Res, 2016, 26(1): 139-142. DOI: 10.1038/cr.2015.112.
- [29] LIU Z, LI K, CAI Y J, et al. Accelerated passage of gene-modified monkeys by hormone-induced precocious puberty [J]. Natl Sci Rev, 2021, 8(7): nwab083. DOI: 10.1093/nsr/nwab083.
- [30] 张茹帆, 伍乘风, 陈涛, 等. 海南猕猴的形态学特征及其适应性[J]. 人类学学报, 2021, 40(1):97-108. DOI: 10.16359/j.cnki.cn11-1963/q.2018.0040.
- ZHANG R F, WU C F, CHEN T, et al. Morphological characteristics of *Macaca mulatta brevicaudus*[J]. Acta Anthropol Sin, 2021, 40(1): 97-108. DOI: 10.16359/j.cnki.cn11-1963/q.2018.0040.
- (收稿日期:2024-08-02 修回日期:2024-08-12)
(本文编辑:张俊彦,富群华,丁宇菁)
- [引用本文]**
孙强. 中国实验猴产业的历史、现状、挑战与机遇[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(4): 343-356. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.112.
SUN Q. History, current status, challenges and opportunities of laboratory monkey industry in China[J]. Lab Anim Comp Med, 2024, 44(4): 343-356. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.112.

《实验动物与比较医学》出版伦理声明

为加强科研诚信与学术道德建设,树立良好学风和期刊形象,建立和维护公平、公正的学术交流生态环境,《实验动物与比较医学》承诺严格遵守并执行国家有关科研诚信和学术道德的政策与法规。同时,为促进我国实验动物科学与比较医学科研成果的国际交流与认可,本刊参照并遵循国际出版伦理委员会(Committee on Publication Ethics, COPE)和国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)等国际通行的出版伦理规范。因此,本刊根据目前实际情况,特做以下声明,借此规范作者、同行评议专家、期刊编辑等在投稿、审稿、编辑出版全流程中的行为,并接受学术界和全社会的监督。

1. 所有来稿必须是作者的原创作品,如文中使用先前发表的观点和数据等应准确引用,如使用图片和表格则需要提供相关的版权及许可证明。

2. 本刊坚决抵制第三方代写或代投、抄袭(即剽窃)、造假(包括伪造及篡改)等学术不端行为。一经发现,编辑部立即撤稿,该文所有作者均会被列入黑名单。

3. 本刊不接受重复发表文章(包括不同语种),也不允许作者一稿多投(包括同时或错时)。稿件一旦受理,编辑部将第一时间处理。若作者有加急需求,可第一时间联系编辑部寻求帮助。

4. 作者投稿前须确认署名及顺序,所有作者均须对该文的科研诚信负责。投稿时应登记所有署名作者的基本信息,并在文末附作者贡献说明及利益冲突声明。职务作品投稿还应经得作者所在单位审批同意。

5. 涉及人体及实验动物的研究性论文需在研究开展前通过医学伦理或动物实验伦理审查,投稿时需提交审查批件的电子扫描件。正文中应注明伦理审批机构名称及批号,并在文末附中英文的医学伦理声明。

6. 若来稿有过投稿他刊的经历,本刊鼓励作者第一时间如实说明,并提供以往的审稿意见及修改情况(包括补充论据或解释说明)。这样的诚信行为有利于该稿在本刊的审稿速度和录用概率。

7. 本刊实行严格的三审制度,所有来稿均需通过编辑部初审、同行评议专家外审和主编定稿会终审共3个审稿环节,才决定录用与否。

8. 本刊审稿专家和编辑均须公正、尽责对待所有来稿,对学术不端行为不姑息、不偏袒,努力维护期刊学术声誉,并在文章未发表前不随意公开研究内容,以保障作者的首发权。

9. 所有来稿若涉及学术不端行为,均须由作者本人负责。本刊对已发现的学术不端作者,保留通报其所在单位及同领域期刊社的权利。

《实验动物与比较医学》编辑部